

LE BENZODIAZEPINE (ansiolitici, ipnotici, sedativi)

1

Ansia

- Stato emotivo a contenuto spiacevole associato a condizione di allarme e di paura, che insorge in assenza di un pericolo reale oppure è sproporzionata di fronte allo stimolo scatenante
- Reazione emotiva ubiquitaria comune a tutti (ansia fisiologica)
- Ansia patologica: ansia generalizzata, attacco di panico, fobie, ossessioni e compulsioni

2

L'ansia determina:

- Sensazioni soggettive (es. preoccupazione, spavento)
- Risposte fisiologiche (es. tachicardia, ipercortisolemia)
- Risposte comportamentali (es. evitamento, fuga)



Tratto da: Anthony S Hale. **ABC of mental health: Anxiety.** BMJ, Jun 1997; 314: 1886

3

Prevalenza

- ❖ Tutti i disturbi mentali: 50% degli adulti soffre di problemi di salute mentale nel corso della vita
- ❖ Depressione: Adulti: 10% nel corso della vita
- ❖ Disturbi d'ansia: 3-6% nel corso della vita; fobie, disturbi ossessivo-compulsivo, attacco di panico (prevalenza 1% circa per ciascun disturbo)
- ❖ Suicidio: 5.000 suicidi riusciti e più di 100.000 tentati suicidio all'anno; rappresentano il 5% di tutti gli anni di vita persi nelle persone sotto i 75 anni

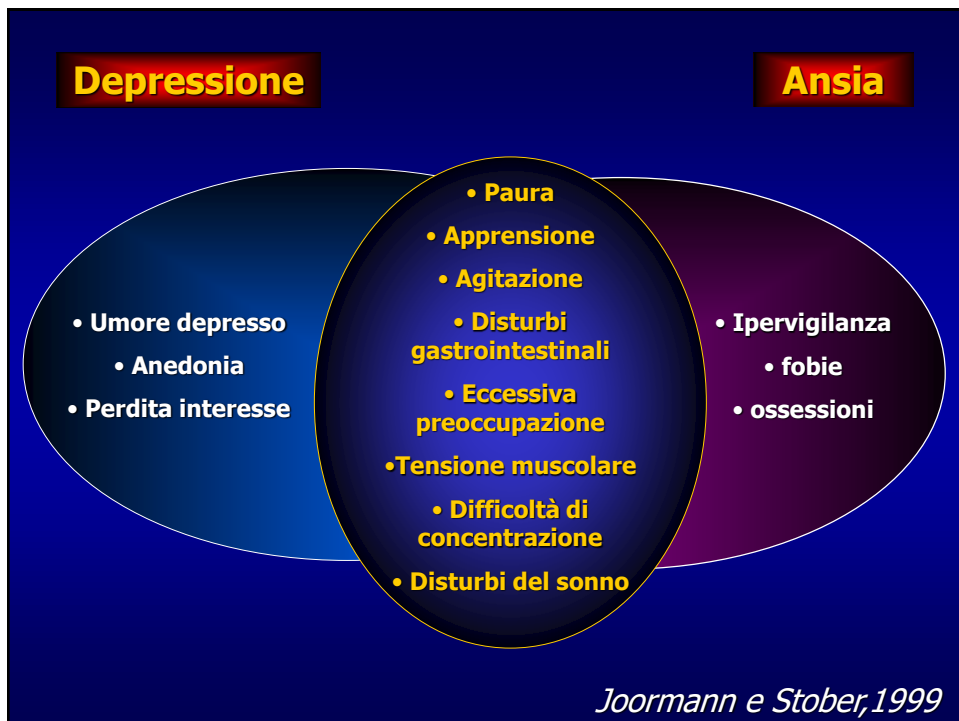
4

L'ansia come sintomo di patologie psichiatriche

- ❖ Depressione
- ❖ Disturbi di stress legati ad un trauma (trauma-related stress disorders)
- ❖ Disturbi di personalità, quali il disturbo di personalità ossessivo-compulsivo.

Tratto da: Anthony S Hale. **ABC of mental health: Anxiety**. BMJ, Jun 1997; 314: 1886

5



6

Insonnia

- ❖ Prevalenza in Italia dal 10% al 50%, con dato medio del 30%, 10-13% quella significativa e cronica
- ❖ “disturbo da insonnia”: insoddisfazione riguardo la quantità o la qualità del sonno associata a uno o più dei seguenti sintomi:
 - difficoltà a iniziare il sonno
 - difficoltà a mantenere il sonno (risvegli frequenti o problemi a riaddormentarsi dopo essersi svegliati)
 - risveglio precoce al mattino con incapacità di riaddormentarsi.

7

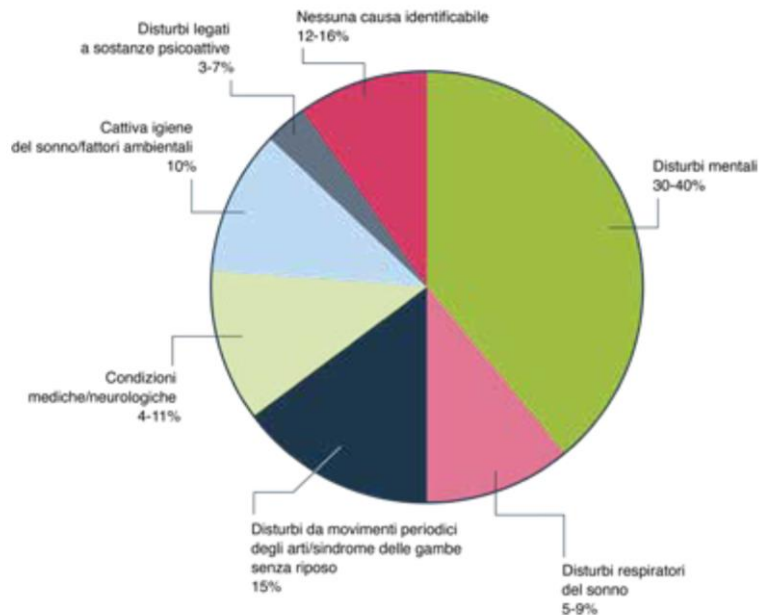
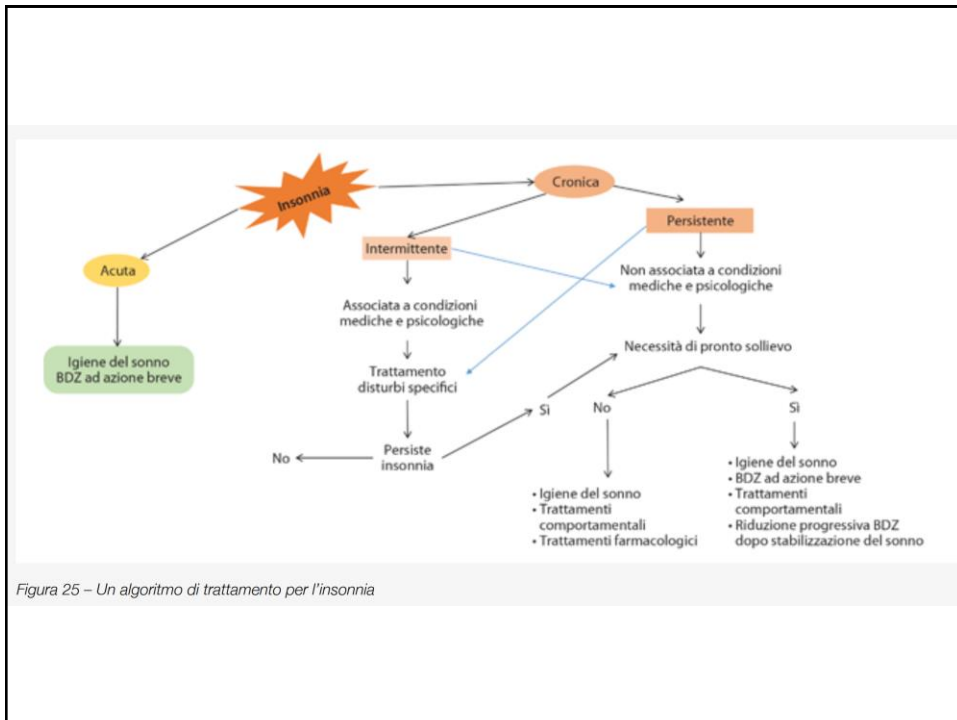


Figura 1 – Cause principali dell'insonnia

8



9

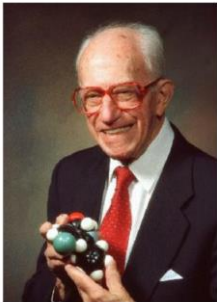
Classi di farmaci utilizzabili nella terapia ansiolitica-sedativa-ipnotica	
Benzodiazepine (BDZ)	Sono la classe più utilizzata nel trattamento di breve termine dei disturbi d'ansia ed insonnia.
Non BDZ (ipnotici)	Rappresentano una limitata alternativa alle BDZ nei disturbi del sonno
Antidepressivi (AD)	Sono la classe più vantaggiosa nel trattamento dei disturbi d'ansia nel medio-lungo termine
Antistaminici	Dimostrano scarsa modulazione fra ansiolisi e sedazione e vengono utilizzati in alternativa alle BDZ
Antipsicotici (AP)	Alcuni AP hanno azione sedativa e vengono utilizzati nelle insonnie resistenti alle precedenti classi

10

FARMACI ANSIOLITICI ED IPNOTICI	
	Antiquity alcoholic beverages laudanum various herbals and potions 1853 bromide chloral hydrate paraldehyde urethane 1903 barbital 1912 phenobarbital synthesis and testing of over 2500 barbiturates; 50 distributed commercially 1961 chlordiazepoxide The tenth edition of Goodman & Gilman's <i>Pharmacological Basis of Therapeutics</i> (2001) lists 21 BDZ compounds, most of which are used clinically in the United States.

11





il dott. Leo Sternbach



Pubblicità del Valium (1965)

12

Benzodiazepine (BZD)

- Farmaci ad alto indice terapeutico con bassa tossicità acuta
- Per questo motivo hanno sostituito nella pratica clinica i barbiturici, sedativi-ipnotici con basso indice terapeutico
- Gli unici barbiturici ancora utilizzati sono il **fenobarbital**, come antiepilettico, e il **tiopentale** come anestetico
- A differenza dei barbiturici le BZD da sole non provocano morte anche ad alte dosi

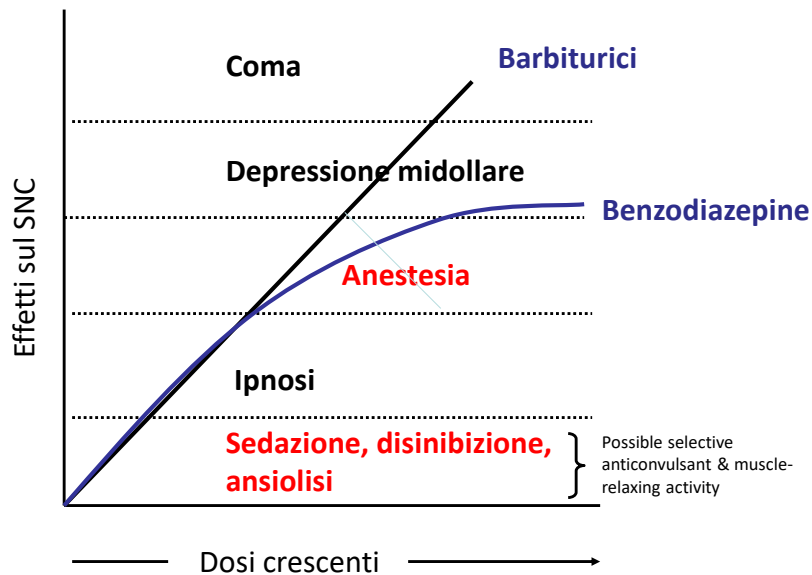
13

Azioni farmacologiche

- Tutte le BZD presentano lo stesso meccanismo d'azione: legandosi al proprio sito recettoriale, facilitano il legame del GABA al proprio recettore che, a sua volta, determina l'apertura del canale al cloro e quindi l'ingresso di tale ione all'interno della cellula ove esercita una funzione depolarizzante (quindi inibitoria).
- Le BZD hanno, in modo dose correlato, azione ANSIOLITICA, SEDATIVA, IPNOTICA, MIORILASSANTE e ANTICONVULSIVANTE

14

Relazione Dose-Risposta: BZD e barbiturici



15

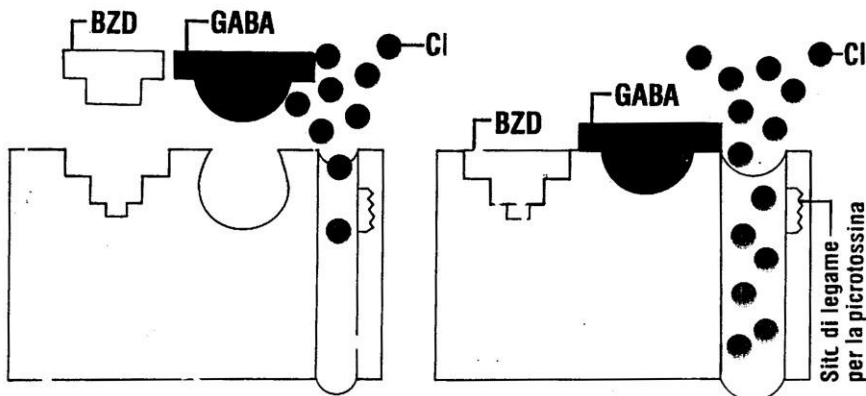


Fig. V.3.1 - Il complesso sopramolecolare che comprende i recettori delle BZD e del GABA e il canale al cloro. Nella parte destra si nota come il legame delle BZD al proprio recettore facilita il legame del GABA al proprio recettore e si traduce quindi in un aumento del passaggio del cloro attraverso la membrana.

16

MECCANISMO D'AZIONE DELLE BENZODIAZEPINE

- Le BDZ agiscono potenziando la trasmissione GABAergica.
- Il GABA è il neurotrasmettitore inibitorio più importante tra quelli presenti nel cervello dei mammiferi). Esso controlla l'eccitabilità di tutte le aree cerebrali che sono regolate dall'equilibrio tra input eccitatori (per la maggior parte glutamnergici) e inibitori (per la maggior parte GABAergici).
- Le BDZ si legano a dei recettori specifici: "recettori per le BDZ" che sono parte integrante del complesso macromolecolare GABA-A del recettore GABA associato al canale del Cl⁻.
- L'interazione delle BDZ con il proprio recettore facilita (agonista) il legame del GABA con il suo recettore.
- L'interazione del GABA con il proprio recettore produce l'apertura dei canali al cloro.
- L'apertura dei canali al cloro determina l'afflusso di questi ultimi all'interno della cellula e l'eccitabilità della cellula diminuisce, producendo un effetto inibitorio generalizzato sull'attività neuronale.

17

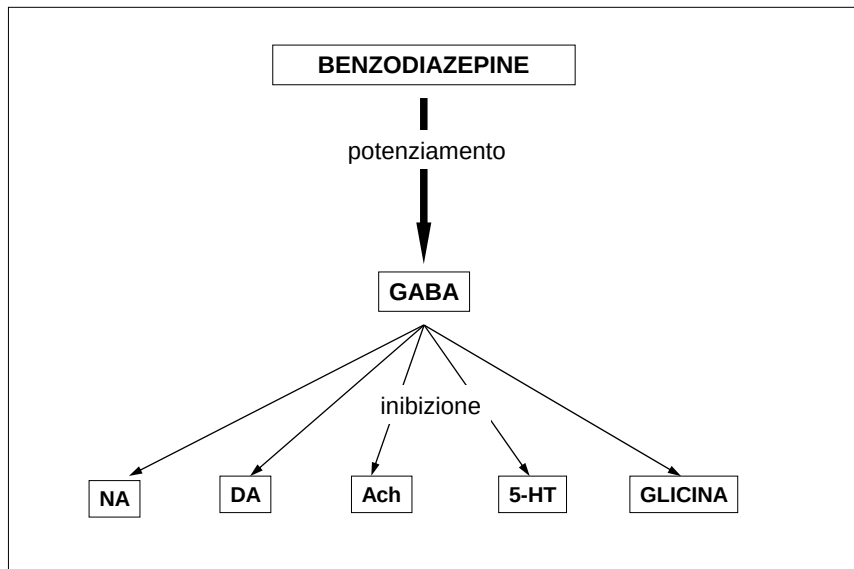


Figura 1. - Meccanismo d'azione delle benzodiazepine.

NA = noradrenalina; DA = dopamina; Ach = acetilcolina; 5-HT = serotonina

GABA: acido gamma-aminobutirrico, principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC

18

Usi terapeutici BZD

- Stati d'ansia di qualsiasi origine (effetto ansiolitico)
- Stati di agitazione (effetto sedativo)
- Insonnia (effetto ipnotico)
- Convulsioni (effetto anticonvulsivante)
- Preanestesia (effetto ansiolitico e miorilassante)
- Anestesia (come inducenti e potenziamento azione anestetici)

19

Effetto ipnotico

- Diminuiscono il tempo necessario a prendere sonno e aumentano generalmente la durata totale del sonno.
- Riducono la quantità di sonno REM (Rapid Eye Movement), in misura minore rispetto ad altri ipnotici
- Riducono significativamente lo stadio ad onde lente, che corrisponde al livello più profondo del sonno.

20

Benzodiazepine

- Tutte le BZD hanno azione ansiolitica, sedativa e ipnotica, tuttavia le specialità presenti sul mercato vengono classificate in BZD ansiolitiche e BZD sedative ipnotiche sulla base del dosaggio presente nelle diverse formulazioni farmaceutiche e delle caratteristiche cinetiche

21

BENZODIAZEPINE Farmacocinetica

- Le BZD si differenziano tra loro in relazione alle caratteristiche farmacocinetiche
- Ci sono differenze nell'assorbimento, ma soprattutto nel metabolismo epatico con presenza o assenza di metaboliti attivi che determinano differenze nella durata d'azione

22

BENZODIAZEPINE

Assorbimento

- Le BDZ possono essere somministrate per os, per via rettale, per e.v., per via sublinguale
- Data la loro elevata liposolubilità, esse presentano un buon assorbimento gastrointestinale che però è lento e variabile: i composti ad emivita più lunga sono assorbiti più rapidamente
- Elevata biodisponibilità

23

BENZODIAZEPINE

Distribuzione

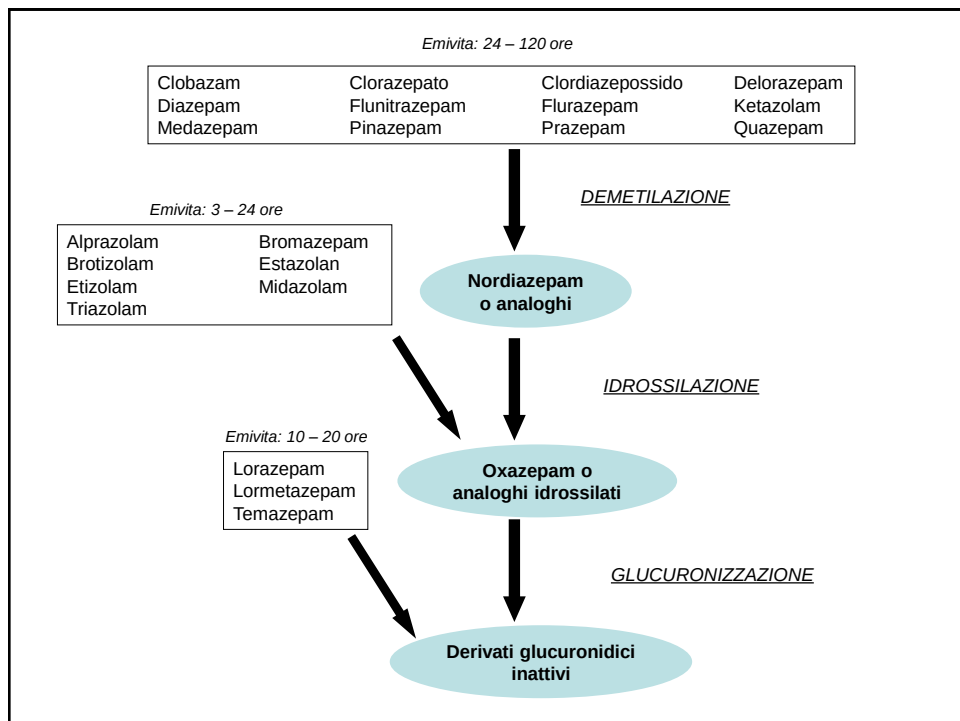
- Le BDZ, data la loro elevata liposolubilità, si distribuiscono bene in tutti i tessuti, passano attraverso la placenta, sono escrete nel latte e nella saliva;
- Legame FP: 80-90%
- Picco plasmatico : 1-3 h (a causa del ricircolo enteroepatico, si può arrivare ad 8 h)
- Emivita: variabile (lunga, media, breve, brevissima)

24

Classificazione delle bzd in base alla loro emivita o a quella dei metaboliti

- **BDZ a lunga emivita:** sono quelle la cui emivita, o quella dei loro metaboliti attivi, supera le 48 ore; es. Diazepam, Prazepam, Flurazepam
- **BDZ ad emivita media:** sono quelle la cui emivita è compresa tra le 24 e le 48 ore; es. Flunitrazepam.
- **BDZ ad emivita breve:** sono quelle la cui emivita è inferiore alle 24 ore; es. Alprazolam, Lorazepam.
- **BDZ ad emivita brevissima o ultrabreve:** sono tutte le BDZ che non hanno metaboliti attivi e che presentano un'emivita inferiore alle 10 ore (<5-6 h); es. Triazolam

25



26

Quali conseguenze delle differenze tra le BDZ da un punto di vista clinico?

27

BZD ad emivita superiore alle 24 ore

- Nell'anziano e nel paziente con alterata funzionalità epatica (es. cirrotici, epatopatici) si può avere un accumulo di farmaco con eccessiva sedazione, astenia, alterata performance psicomotoria e cognitiva e talora ipotensione ortostatica
- Rischio di interazioni con contraccettivi orali, antidepressivi (inibitori del citocromo P-450) e rifamicina (induttore dello stesso)

28

BZD ad emivita inferiore alle 24 ore

- Rischio di interazioni per le BZD che vanno incontro a idrossilazione epatica con i farmaci antidepressivi SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), in particolare fluoxetina e fluvoxamina.

29

Farmacocinetica BZD

Le caratteristiche farmacocinetiche (oltre al dosaggio), sono determinanti nella scelta del farmaco ipnotico o ansiolitico.

Quale BZD scegliereste come ipnotico?

Risposta: ad emivita breve

30

L'importanza del dosaggio

BZD	Dose ansiolitica (mg)	Dose ipnotica (mg)
Diazepam	5-10	15-30
Lorazepam	1-2.5	3.5-7.5
Oxazepam	15-30	60-75
Triazolam	---	0.125-0.50

31

BENZODIAZEPINE

Reazioni avverse

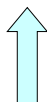
Frequenti	Occasionali	Rare
▪Eccessiva sedazione ▪Effetti residui dopo l'assunzione serale (<i>hangover</i>) ▪Diminuzione della performance psicomotoria e cognitiva ▪Stanchezza muscolare	▪Disturbi della memoria (amnesia anterograda) ▪Confusione mentale* (soprattutto negli anziani)	▪Atassia, vertigini ▪Effetti paradosso (stati di irrequietezza, irritabilità depressione) ▪Reazioni cutanee

*Controversa l'associazione tra uso BZD e rischio demenza senile

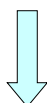
32

Conseguenze dell'uso benzodiazepine negli anziani

Incidenti della strada più
frequenti negli anziani che
assumono BDZ
(Hemmelgarn, JAMA 1997)

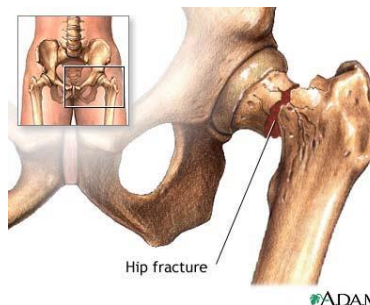
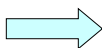


Atassia, disartria, incoordinazione motoria



Cadute più frequenti negli
anziani che assumono BDZ
(Cumming RG, Le Couteur
DG. CNS Drugs 2003)

Fratture



33

Interazione BZD-alcool

Interazione farmacocinetica

Negli etilisti l'assunzione prolungata di alcool determina una induzione degli enzimi epatici con aumento della eliminazione di BZD. Ciò spiega la tolleranza degli etilisti alle BZD.

La presenza acuta di un elevato tasso alcolico inibisce al contrario il metabolismo delle BZD con conseguente aumento dei livelli plasmatici e degli effetti farmacologici

34

Interazione BZD-alcool

Interazione farmacodinamica

Le BZD potenziano gli effetti di depressione che l'alcool esercita sul SNC.

L'assunzione concomitante delle due sostanze può determinare depressione cardio-respiratoria talora con esito fatale.

Problemi analoghi si possono avere associando BZD con altri farmaci depressivi del SNC

35

Benzodiazepine e gravidanza

- Studi con il diazepam permettono di concludere che l'uso di dosi terapeutiche nelle prime settimane di gestazione è associato ad un aumento di incidenza di labio/palatoschisi (da 1 per mille a 1,2 per mille)
- L'assunzione protratta di alte dosi potrebbe determinare nel neonato dismorfismi faciali, ipotonia, ritardo nello sviluppo psicomotorio
- L'uso nelle ultime settimane o durante il parto può determinare apnea, ipotonia, ipotermia e per assunzioni protratte, segni di sindrome di astinenza neonatale.

36

BENZODIAZEPINE

- Dipendenza
- Tolleranza
- Abuso

37

BENZODIAZEPINE

Il problema della dipendenza

- Consumo a lungo termine
USA: dal 10 al 25% delle persone utilizzano BZD per un periodo superiore ad un anno
ITALIA: 15% dei paz. ne fa uso da più di un anno
Il 27% dei nuovi consumatori è ancora in trattamento dopo 6 mesi
Il 72% dei paz. che fa uso di BZD a scopo ipnotico riferisce di assumerle da più di un anno
Un consumatore cronico non è necessariamente dipendente !!!

38

BENZODIAZEPINE

Il problema della dipendenza

- Sindrome da astinenza:

Documentata nell'uomo e nell'animale da esperimento.

Fattori di rischio: durata del trattamento, dosaggi impiegati, personalità del paziente.

Importanza della sospensione graduale

Difficile valutare epidemiologicamente il fenomeno

39

BENZODIAZEPINE

Sintomi conseguenti alla brusca sospensione

Comuni	Meno comuni	Rari
Stati d'ansia Insonnia Irritabilità Nausea Mal di testa Palpitazioni Tremori sudorazione	Dolori muscolari Vomito Abbassamento della soglia agli stimoli sensoriali e percettivi: non si tollerano luci o suoni elevati	Convulsioni Sintomi psicotici Stati depressivi

40

Esistono BZD particolarmente a rischio di indurre dipendenza?

- Non documentato
- Con BZD ad emivita breve la sindrome da astinenza insorge più precocemente (1-2 giorni), c'è una maggiore intensità dei sintomi e regredisce più velocemente (5-6 giorni)
- Con le BZD ad emivita medio lunga l'insorgenza è più tardiva (4-8 giorni), l'intensità dei sintomi minore, la remissione avviene in tempi più lunghi (10-15 giorni)
- Alcune formulazioni farmaceutiche, ad esempio lormetazepam in gocce, possono favorire l'abuso

41

BENZODIAZEPINE

- Tolleranza:
 - effetto euforico: rapida
 - effetto sedativo: 1-2 settimane
 - effetto ipnotico: più tardiva (6-12 settimane)
 - effetto ansiolitico: dubbia

42

BENZODIAZEPINE

- Abuso: “Uso eccessivo, persistente o sporadico, incongruente con una pratica medica accettabile” (Lader, 1992)
 - aumento spontaneo della dose
 - richiesta insistente del farmaco
 - spesso si associa l'abuso di altre sostanze
 - potenziale d'abuso più alto per i composti ad inizio d'azione più rapido (flunitrazepam e lorazepam)
- non confondere l'abuso con la dipendenza

43

BENZODIAZEPINE

Sospensione graduale

- Sospendere gradualmente in caso di terapia che si è protratta per più di un mese
- Passaggio da BZD a breve emivita a BZD a lunga emivita
- Ridurre la dose in 4-8 settimane, con riduzioni più lente alle dosi basse.

44

Antagonista delle BZD: flumazenil (generici, Anexate)

- Utilizzato nel caso di sovradosaggio e dopo l'utilizzo di BZD per procedure diagnostiche e anestetiche
- Non antagonizza gli effetti sul SNC di etanolo, oppio, e anestetici generali
- Poiché ha una emivita breve (0.7-1.3 ore) può richiedere ripetute somministrazioni
- Può causare una sindrome da astinenza nei pazienti che hanno sviluppato dipendenza
- Possono verificarsi convulsioni e aritmie nei pazienti che hanno ingerito anche antidepressivi triciclici.

45

Il mercato italiano delle BZD

- In commercio in Italia sono presenti 24 principi attivi con oltre 370 confezioni farmaceutiche di specialità (inclusi i generici)
- 14 principi attivi sono classificati come ansiolitici (ATC N05BA) e 10 come sedativi ipnotici (ATC N05CD)

[fonte dati: L'Informatore Farmaceutico 2012].

46

BZD più usate in Italia

Usate come ansiolitici

Lorazepam (generici, Tavor, Lorans, etc.)

Alprazolam (generici, Xanax, etc.)

Diazepam (generici, Noan, Valium, etc.)

Bromazepam (generici, Lexotan, etc.)

Delorazepam (generici, En, etc.)

Usate come sedativi ipnotici

Lormetazepam (generici, Minias, etc.)

Triazolam (generici, Halcion, etc.)

Midazolam (generici, Ipnovel)

47

Benzodiazepine
Un consumo ingiustificatamente
alto?

48

**Consumo BZD (DDD/1000 ab/die) nel 2009
in 5 paesi europei e in USA**

Country	Any benzodiazepine	SAB	LAB
France	76.0	64.1	11.9
Germany	18.0	14.0	3.91
Italy	52.4	42.4	10.0
Spain	85.5	67.9	17.6
UK	19.3	11.6	7.63
US	82.9	75.9	6.96

DDD WHO's defined daily dose, SAB short acting benzodiazepine, LAB long acting benzodiazepine

Khong TP, et al. Calcif Tissue Int 2012; 91:24-31

49

Tabella 5.4.1. Prime venti categorie terapeutiche di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2018

ATC	Sottogruppo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ% 18-17
N	Derivati benzodiazepinici ansiolitici	25,7	357,7	12,4	3,2
G	Farmaci usati nella disfunzione erettile	1,5	219,1	7,6	-14,1
G	Associazioni fisse estro-progestiniche	18,9	189,0	6,6	-2,5
N	Anilidi	5,4	167,8	5,8	11,9
N	Derivati benzodiazepinici ipnotici	18,9	122,2	4,2	1,9
D	Corticosteroidi attivi, associazioni con antibiotici	4,2	78,4	2,7	5,5
S	Corticosteroidi antimicrobici in associazione	2,9	65,0	2,3	3,6
R	Corticosteroidi	4,6	60,6	2,1	6,2
R	Mucolitici	5,6	58,0	2,0	2,5
M	Altri miorilassanti ad azione centrale	1,1	57,5	2,0	0,1
N	Analoghi delle benzodiazepine	4,6	55,6	1,9	8,4
A	Lassativi ad azione osmotica	1,6	55,1	1,9	11,5
N	Altri psicostimolanti e nootropi	1,1	50,0	1,7	0,6
N	Preparati antivergine	2,7	46,8	1,6	2,0
M	Bifosfonati	0,0	45,4	1,6	5,1
B	Eparinici	2,0	44,1	1,5	4,6
M	Altri miorilassanti ad azione periferica	0,0	38,1	1,3	3,3
G	Preparati sequenziali estro-progestinici	3,2	34,5	1,2	12,6
D	Altri antibiotici per uso topico	3,2	34,3	1,2	2,8
N	Benzamidi	1,0	34,3	1,2	3,2

* calcolata sul totale della spesa

OsMed 2018

50

Tabella 5.4.2. Primi venti principi attivi di classe C con ricetta a maggiore spesa nel 2018

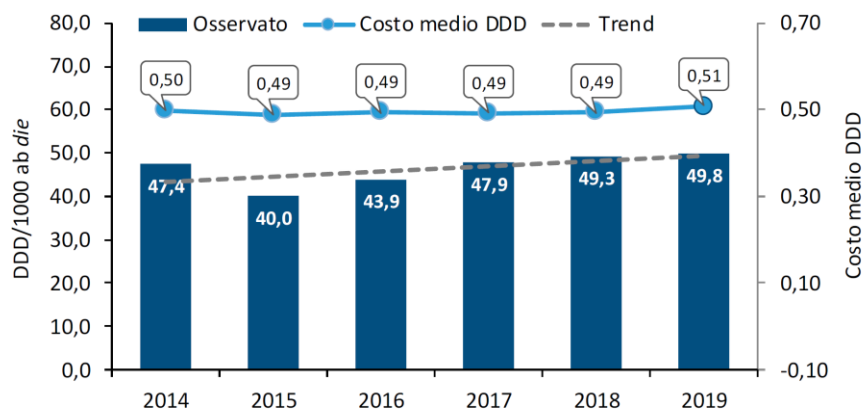
ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	Spesa (milioni)	%*	Δ% 18-17
N	paracetamolo	5,1	159,6	5,6	11,6
N	lorazepam	10,2	111,1	3,9	1,1
N	alprazolam	9,1	110,7	3,9	6,0
G	tadalafil	0,7	106,9	3,7	-11,9
G	sildenafil	0,6	76,3	2,7	-11,8
G	drospirenone/etinilestradiolo	5,6	67,4	2,3	-7,7
D	gentamicina/betametasone	3,7	67,1	2,3	4,9
N	lormetazepam	13,1	53,1	1,8	0,6
N	zolpidem	4,4	53,0	1,8	9,0
N	bromazepam	1,4	47,6	1,7	2,2
R	acetilcisteina	4,6	47,2	1,6	3,6
N	delorazepam	2,4	43,3	1,5	5,3
M	tiocolchicoside	0,5	38,7	1,3	-1,5
N	triazolam	3,4	38,5	1,3	3,0
M	tossina botulinica di clostridium botulinum tipo a	0,0	38,1	1,3	7,9
N	levoacetilcarnitina	0,7	35,3	1,2	0,2
N	betaistina	2,1	34,0	1,2	1,1
G	gestodene/etinilestradiolo	5,7	33,3	1,2	-8,5
G	etinilestradiolo/etonogestrel	2,2	33	1,1	3,1
S	desametasone/tobramicina	1,5	33	1,1	7,4

* calcolata sul totale della spesa

OsMed 2018

51

Figura 2.7.9a. Benzodiazepine, andamento temporale del consumo territoriale (2014-2019)



Rapporto OsMed 2019

52

Tabella 2.7.9a. Benzodiazepine, consumo (DDD/1000 ab *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

Sottogruppi e sostanze	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Δ % 19-18
Ansiolitici	25,2	21,2	23,3	25,0	25,7	25,3	-1,4
Ipnotici	18,5	15,6	17,0	18,6	19,0	19,6	3,3
Sedativi	3,7	3,1	3,6	4,3	4,6	4,9	6,7
Benzodiazepine	47,4	40,0	43,9	47,9	49,3	49,8	1,2
alprazolam	8,1	7,0	8,0	8,7	9,2	9,2	0,8
lorazepam	10,8	9,2	9,7	10,2	10,3	9,9	-3,3
lormetazepam	13,1	11,1	11,9	13,0	13,2	13,8	5,2
zolpidem	3,5	3,0	3,5	4,1	4,4	4,7	7,0
bromazepam	1,5	1,2	1,3	1,4	1,4	1,4	0,5
delorazepam	2,2	1,9	2,0	2,3	2,4	2,3	-3,3
triazolam	3,1	2,7	3,0	3,3	3,4	3,4	0,3
diazepam	1,3	1,0	1,1	1,2	1,2	1,2	0,6
brotizolam	1,4	1,1	1,2	1,4	1,4	1,4	-1,0
flurazepam	0,6	0,5	0,6	0,6	0,7	0,6	-1,4

Rapporto OsMed 2019

53

Barriers to nonpharmacologic treatments for stress, anxiety, and insomnia

Can Fam Physician 2010;56:e398-406

Family physicians' attitudes toward benzodiazepine prescribing

Sibyl Anthierens MA PhD Inge Pasteels MA Hilde Habraken MA Pascale Steinberg MA
Tom Declercq MD Thierry Christiaens MD PhD

948 Belgian FPs.

Barriers to using nonpharmacologic approaches in family practice.

attitudes about BZD prescribing.

39% were not really concerned about the risks of BZD prescribing.

17% were aware of the problems associated with BZDs, but did not perceive it to be their role to use nonpharmacologic approaches in family practice.

44% were concerned about BZD prescribing and found it to be a “bad solution,” but were faced with various barriers to applying nonpharmacologic approaches.

54

Barriers to nonpharmacologic treatments for stress, anxiety, and insomnia

Can Fam Physician 2010;56:e398-406

Family physicians' attitudes toward benzodiazepine prescribing

Sibyl Anthierens MA PhD Inge Pasteels MA Hilde Habraken MA Pascale Steinberg MA
Tom Declercq MD Thierry Christiaens MD PhD

Table 3. Barriers to nonpharmacologic approaches

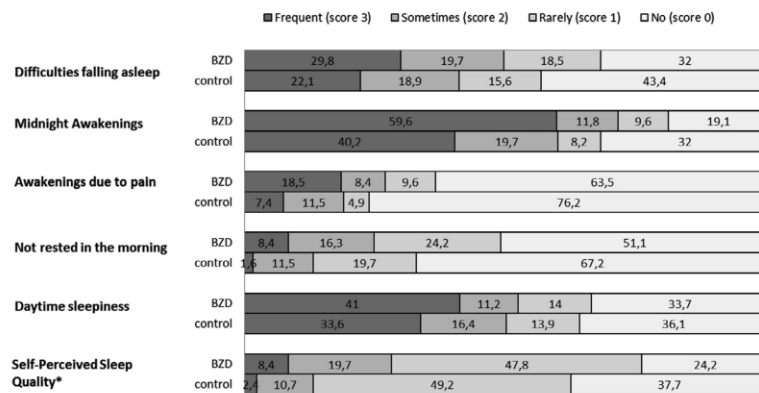
STATEMENT	PROPORTION FULLY AGREEING WITH STATEMENT, BY AGE GROUP				RAO-SCOTT χ^2
	<40 Y	40-54 Y	≥55 Y	OVERALL	
Nonpharmacologic approaches need to be supported with medication	13.08	21.57	39.15	25.93	42.68*
Nonpharmacologic approaches are too time-consuming for a GP	37.33	46.29	54.72	47.30	12.96†
Referral to a therapist is too expensive for the patient	43.90	57.09	59.64	55.12	11.43†
It is too difficult to motivate a patient to go and see a counselor	50.10	53.10	62.45	55.73	8.20†
Patients do not feel they are being taken seriously if they do not receive medication	12.35	16.99	39.70	23.95	62.56*

*P<.001

†P<.01

‡P<.05

55



*Score 3= bad, Score 0= very good

Fig. 3. Frequency distribution of the scores of the Pittsburgh Sleep Quality Index for long-term benzodiazepine users and nonusers per component (score range, 0-3).

Original Article

Sleep quality of benzodiazepine users in nursing homes: A comparative study with nonusers

Jolyce Bourgeois ^{a,*}, Monique M. Elseviers ^{a,b}, Luc Van Bortel ^a, Mirko Petrovic ^{a,c}, Robert H. Vander Stichele ^a

Sleep Medicine 14 (2013) 614-621

56

Feasibility of discontinuing chronic benzodiazepine use in nursing home residents: a pilot study

Jolyce Bourgeois · Monique M. Elseviers ·
Luc Van Bortel · Mirko Petrovic ·
Robert H. Vander Stichele

Received: 22 May 2014 / Accepted: 29 July 2014 / Published online: 8 August 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Results Of the 135 eligible residents, both general physician (GP) and resident were willing to initiate discontinuation in 38 residents. Reasons for refusing to initiate discontinuation among GPs was the *unmotivated patient* and among residents the *reluctance towards change*. At 8 months, 66.0 % were successful discontinuers, with the subjective PSQI component evolving favourably ($p=0.013$) and a decreasing number of

midnight awakenings ($p=0.041$). In the relapse group ($n=13$), the quality of life decreased ($p=0.012$), with mainly an increase of problems with activities and pain/discomfort. In both groups, the withdrawal symptoms, functionality and medication use did not change.

Conclusion Discontinuation of chronic BZD/Z use is feasible in the nursing home setting without noticeable withdrawal symptoms, without a switch in medication use, without detrimental effect on quality of life and with a positive effect on the self-perceived sleep quality.

Methods In a convenience sample of five nursing homes (823 residents), we included cognitively competent residents with chronic BZD/Z use for insomnia. We investigated sleep quality [with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)], quality of life (EQ-5D) and withdrawal symptoms [Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire (BWSQ)]. Success rate was analysed with survival analysis.

Results Of the 135 eligible residents, both general physician (GP) and resident were willing to initiate discontinuation in 38 residents. Reasons for refusing to initiate discontinuation among GPs was the *unmotivated patient* and among residents the *reluctance towards change*. At 8 months, 66.0 % were successful discontinuers, with the subjective PSQI component evolving favourably ($p=0.013$) and a decreasing number of

Conclusion Discontinuation of chronic BZD/Z use is feasible in the nursing home setting without noticeable withdrawal symptoms, without a switch in medication use, without detrimental effect on quality of life and with a positive effect on the self-perceived sleep quality.

older adults [1]. International guidelines discourage the chronic use of these BZD/Zs, because of the lack of long-term effectiveness, the risk of dependence, tolerance and withdrawal syndromes [2–4]. Though there were several campaigns and guidelines issued (the UK report in 1988 [5], US recom-

57

Ipnatici analoghi delle BZD (Z-drugs): zolpidem (generici, Stilnox), **zopiclone** (generico, Imovane) **zaleplon** (Sonata)

- Caratteristiche farmacocinetiche
 - Rapido inizio d'azione: 10-20 min
 - Breve emivita da 1 a 5 ora
- Proprietà farmacologiche
 - Meccanismo d'azione ed effetti sia terapeutici che avversi come le BDZ ma con minimi effetti anticonvulsivanti e miorilassanti
 - Minori effetti sulla architettura del sonno (a dosi basse)
 - Effetti reversibili con flumazenil

58